

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 9/16, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/10982  (43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01673 (22) 国際出願日 1993年11月15日 (15. 11. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/332441 1992年11月17日 (17. 11. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 木野繁美 (KINO, Shigemi) [JP/JP] 蔵島智則 (OSAJIMA, Tomonori) [JP/JP] 水田博彰 (MIZUTA, Hiroaki) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 製剤研究所内 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高宮城勝 (TAKAMIYAGI, Masaru) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)  (81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>		<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : SUSTAINED-RELEASE MICROSPHERE CONTAINING ANTIPSYCHOTIC AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアおよびその製造法 (57) Abstract <p>A sustained-release microsphere produced by enclosing a hydrophobic antipsychotic such as bromperidol or haloperidol in a base comprising a biocompatible polymer such as polylactic acid or a lactic acid/glycolic acid copolymer. It can exhibit a desired pharmacological effect, where a long-term administration is necessary, by injecting once every 1 to 8 weeks instead of every day. As a result, a remarkable improvement can be expected in the compliance during maintenance therapy. In addition, the use of the biocompatible polymer serves to entirely dispense with surgical operations such as implantation, facilitates hypodermic and intramuscular injection just like the case of suspending injection, and can dispense with the withdrawal of the microsphere. Furthermore, the microsphere can be administered with little aversion and pain.</p></p>		

(57) 要約

ブロムペリドールまたはハロペリドールなどの疎水性抗精神病薬をポリ乳酸または乳酸・グリコール酸共重合体などの生体内組織適合性高分子重合体からなる基剤に包含させてなる徐放性マイクロスフェアおよびその製造法。

長期間投与が必要な場合に、毎日投与するかわりに1～8週間に1回の注射で所望の薬理効果が得られる。その結果、維持療法時のコンプライアンスの著しい向上が期待できる。また、生体内組織適合性高分子重合体を用いているので、埋め込みなどの外科手術が一切不要で、一般の懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。さらに、投与時の抵抗感、痛みが少ない。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

## 明細書

## 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアおよびその製造法

## 「技術分野」

本発明は、疎水性の抗精神病薬を有効成分として含有する徐放性マイクロスフェアおよびその製造法に関する。

## 「背景技術」

精神科薬物療法では、継続服用による維持療法により症状の再発を防止し、患者の生活指導が可能になってきたと言われている。しかしながら、抗精神病薬による維持療法は、錠剤または細粒剤を用いる１日１回または数回にわけて経口投与が行われているのが現状であり、維持療法時におけるコンプライアンス(Compliance)の低下が症状の再発または再入院の一因となっている。したがって、社会復帰後または外来維持療法時のコンプライアンスを高める工夫をしなければならないという問題があった。

この課題に対し、従来、薬物をデカン酸エステルまたはエナント酸エステルとして含有する持続性注射剤が使用されている。たとえば、ハロペリドールやブロムペリドールのデカン酸エステルは、特開昭５６－８３１８号公報に記載され、フルフェナジンのデカン酸エステルまたはエナント酸エステルも知られており、治療現場に供されている。

しかしながら、これらの持続性注射剤は、投与方法が筋肉内投与に限定されていること、油性注射剤であるため、筋肉内組織への油の分散性が小さいため、投与時の抵抗が大きいこと、および投与時に患者に激しい疼痛感を与えることという問題があり、また、有効成分のエステル体は、生体内においてエステラーゼの影響を受けて活性体を徐々に放出することにより徐放効果を示すが、一般に薬物の生体内での放出は、投与部位からリンパ系への移行速度および酵素活性に依存しているため、個体差や年齢によるバラツキが生ずる可能性があると考えられることから、原薬そのものを用いる持続性注射剤が求められている。

ところで、特開昭６２－２０１８１６号、特公平１－５７０８７号、特開平２－１２４８１４号の各公報には、水溶性薬物について１週間から１ヶ月に１回の投与が可能な徐放性マイクロカプセルおよびその製造法が記載されている。また、

特開昭55-33414号公報には、疎水性薬物とポリ乳酸を共通の有機溶媒に溶解して、相分離剤を添加し、乳化させた後、溶媒を留去して微小粒子を取得する、いわゆる液中乾燥法が開示されている。

#### 「発明の開示」

本発明者らは、疎水性抗精神病薬による維持療法時のコンプライアンスを高めるため、薬物を化学修飾することなく、それ自体を有効成分とする徐放性製剤を開発することを目的として鋭意研究を重ねてきた。その結果、疎水性抗精神病薬を生体内分解性機能を有する生体内組織適合性高分子重合体からなる基剤に包含させて徐放性マイクロスフェア製剤とし、これを皮下または筋肉内投与することによって、1週間以上にわたってほぼ一定速度で薬物放出が可能となることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、(1)疎水性抗精神病薬を生体内組織適合性高分子重合体からなる基剤に包含させてなる抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア、および(2)疎水性抗精神病薬を含む生体内組織適合性高分子重合体の溶液を油層とし、この油層を水層中に加え、次いで乳化操作を行い、O/W型乳化体を作り、その後油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させることを特徴とする抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法に関する。

本発明に適用される疎水性抗精神病薬としては、ハロペリドール、ブロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルピリド、カルピプラミン、クロカプラミン、モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれ、好ましくはハロペリドール、ブロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルピリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールからなる群から選ばれ、特に好ましくはハロペリドールまたはブロムペリドールが挙げられる。

本発明の徐放性マイクロスフェアを構成する基剤は、1回の投与で一定の血漿中濃度を維持し、長期間にわたって安定に効力を発揮させる機能を付与するものでなければならない。そのような機能を有する基剤として生体内分解性機能を有

する生体内組織適合性高分子重合物を用いる。本発明の徐放性マイクロスフェアは、これに疎水性抗精神病薬を包含されるように構成させたものである。このような生体内組織適合性高分子重合物として、脂肪酸エステル体重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種または2種以上混合して用いることが出来る。ここで、脂肪酸エステル体重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは同様に1種または2種以上混合して使用される。その他にポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種または2種以上も使用出来る。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸・グリコール酸共重合体を使用される。

本発明に使用されるこれらの生体内組織適合性高分子重合物の平均分子量は、約2000から約80000のものが好ましく、より好ましくは約5000から約20000の範囲のものから選定される。この生体内組織適合性高分子重合物として乳酸・グリコール酸共重合体を用いる場合、乳酸とグリコール酸との組成比は約100:0から50:50の範囲のものが使用可能であり、好ましくは、75:25および50:50のものである。

これら高分子重合物の使用量は、薬物放出の速度および期間等によって決定され、薬物に対し、約0.2から約10000重量倍の量で調整されるが、好ましくは約1から1000重量倍の量の高分子重合物を本発明マイクロスフェア製剤の基剤として用いるのがよい。

上記高分子重合物を含む溶液（油層）は、高分子重合物を溶媒中に溶解したものが用いられる。油層中の高分子重合物の濃度は、約0.5から約90%（W/W）、さらに好ましくは約2から約60%（W/W）から選ばれる。

該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン（ジク

ロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタンなど)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

マイクロスフェアの製造方法は、生体内組織適合性高分子重合物を溶媒に溶解したものに、疎水性抗精神病薬を加えて溶解または分散し、油層とする。このようにして得られた油層を水層中に加え、ついで乳化操作を行い、O/W型乳化物をつくる。その後、油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させ、マイクロスフェアを調製する。

薬物を分散し油層とする場合は、薬物を微細化して用いてもよい。微結晶を用いることにより、マイクロスフェアの表面はスムーズになり、また、よりO次に近い薬物の放出を示すようになる。これは、上記高分子重合物と薬物の接触面積の増大に伴う相互作用の増加による初期放出速度の減少および放出後期における薬物表面積の増大に伴う放出速度の増加により、O次に近い放出性を示すようになると考えられる。微細化した薬物の平均粒子径として10  $\mu\text{m}$ 以下の範囲が挙げられ、より好ましくは平均粒子径が5  $\mu\text{m}$ 以下の範囲(約0.1~約5  $\mu\text{m}$ 、好ましくは0.5~5  $\mu\text{m}$ )にあることが望まれる。薬物の微細化は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、たとえばジェットミル、ボールミル、振動ミル、ハンマーミル、コロイドミルなどが用いられる。

本発明のマイクロスフェアを調製するにあたり、水層中に乳化剤を加えるのが好ましく、その例としては、一般に安定なO/W型乳化物を形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン性界面活性剤(オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など)、あるいはポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、またはいくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は約0.01%から約20%の範囲から適宜選定でき、より好ましくは約0.05%から約10%の範囲で用いられる。

油層の溶媒の脱離は、通常用いられる方法(液中乾燥法:近藤保著「マイクロ

カプセルその機能と応用」第78頁、財団法人日本規格協会、1991年3月20日発行）が採用される。該方法としては、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱離する。

このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の薬物、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄し、必要であれば加温し、減圧下でマイクロスフェア中の水分の脱離およびマイクロスフェア中の溶媒の脱離をより完全に行う。

上記で得られたマイクロスフェアは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して大きすぎるマイクロスフェア部分を除去する。マイクロスフェアの粒子径は、注射用懸濁液として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば平均径として約0.5から約400 $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられ、より好ましくは約0.5から約200 $\mu\text{m}$ の範囲にあることが望まれる。

本発明のマイクロスフェアは分散剤（ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに水性懸濁液とするか、またはオリーブ油、ゴマ油、落花生油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤とすることにより徐放性注射剤を調剤することができる。なお、注射する際の抵抗感を少なくするためには、本発明の徐放性マイクロスフェア製剤は水性懸濁液として使用するのが好ましい。

さらに、本発明のマイクロスフェアの徐放性注射剤は、上記の組成以外に、賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固形化し、用時に注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えることにより調製することもでき、この場合、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明の徐放性マイクロスフェアの有効成分である疎水性抗精神病薬の投与量は、その対象となる疾患、患者の症状、年齢等にあわせて決めることができるが、

通常成人一回当たり5～5000mg、好ましくは10～2000mgである。本発明製剤は、水による高分子重合物の加水分解に依存して有効成分を放出するため、個体差が少なく、筋肉内ばかりでなく皮下投与も可能である。

#### 「図面の簡単な説明」

第1図は、実施例1から3で得られたマイクロスフェアをラット筋肉内投与した後の投与部位におけるブロムペリドールの残存量を示す図である。

第2図は、実施例4で得られたハロペリドール含有マイクロスフェアをラット筋肉内投与した後の血漿中濃度推移を示す図である。

第3図は、実験例3で得られたマイクロスフェアのインビトロでの放出試験結果を示す図である。

#### 「発明を実施するための最後の形態」

以下に実施例および実験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

##### 実施例1

d1-乳酸・グリコール酸共重合体(50:50)(分子量約20000)をジクロロメタン3mlに溶解し、40%の溶液を調製した。これに、ブロムペリドール(平均粒子径:13.0 $\mu$ m)190mgを溶解させ、混合溶液とした。これを、0.5%ポリビニルアルコール(ゴーセノール EG-40、日本合成化学工業)1000mlに注入し、ホモジナイザー(特殊機科工業)で分散させ、O/W型乳化物を調製した。この後、O/W型乳化物を通常の攪拌機でゆっくり攪拌し、マイクロスフェアがジクロロメタンの揮散とともに固化した後、遠心分離器で捕集し、同時に蒸留水で水洗した。捕集されたマイクロスフェアは凍結乾燥によって粉末として得られた。

##### 実施例2

d1-ポリ乳酸(分子量約10000)をジクロロメタン3mlに溶解し、20%の溶液を調製した。これに、ブロムペリドール(平均粒子径:2.5 $\mu$ m)190mgを懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてブロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

##### 実施例3

d1-ポリ乳酸(分子量約20000)をジクロロメタン3mlに溶解し、2



0%の溶液を調製した。これに、ブロムペリドール（平均粒子径：13.0  $\mu$ m）85mgを溶解させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてブロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 実施例4

d1-ポリ乳酸（分子量約10000）をジクロロメタン4mlに溶解し、30%の溶液を調製した。これに、ハロペリドール（平均粒子径：3.0  $\mu$ m）380mgを懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてハロペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 実施例5

薬物にマレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルピリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンまたはセルチンドールを用いて上記実施例と同様にしてマイクロスフェアを得る。

#### 実験例1

前記実施例1から3で得たブロムペリドール含有マイクロスフェアを生理食塩水に懸濁し、ブロムペリドールとして12.5mgの投与量でSDラット系雄性ラット（15週齢）の大腿筋肉内に投与した。一定時間経過後、各時間毎に投与部位に残存しているマイクロスフェアを回収し、ブロムペリドールの残存量を測定した。その結果、第1図に示すように、ほぼ一定速度で薬物を放出していることが確認された。

#### 実験例2

前記実施例4で得たハロペリドール含有マイクロスフェアをマンニトールで等張化した0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁し、ハロペリドールとして25mgの投与量でSD系雄性ラット（13週齢）の大腿筋肉内に投与した。一定時間経過後、各時間毎に眼静脈から採血し、血漿中濃度を測定した。その結果、第2図に示すように、ハロペリドールの血漿中濃度が持続していることが確認された。

#### 実験例3

下記処方AおよびBで得られたブロムペリドール含有マイクロスフェア25m

gを20mlの生理食塩水に分散させ、振盪恒温槽（ヤマト科学）を用いて、37℃、80回／分で振盪させた。経時的に試験液を採取し、紫外吸光光度法（245nm）にて放出率を算出した。その結果、第3図に示すように、微細化したブロムペリドールからなる処方Aのマイクロスフェアは、ほぼ0次で薬物を放出していることが確認された。

#### 処方A

d1-ポリ乳酸（分子量約5000）をジクロロメタン3mlに溶解し、12%の溶液を調製した。これに、ブロムペリドール（平均粒子径：2.5μm）190mgを懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてブロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 処方B

処方Aの平均粒子径：2.5μmのブロムペリドールの代わりに未粉碎のブロムペリドール（平均粒子径：13.0μm）を使用した。

#### 「産業上の利用可能性」

本発明の疎水性抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア製剤は、たとえば次の特徴を有するため、精神病患者の維持療法におけるコンプライアンスの著しい向上が期待できる。

（1）長期間投与が必要な場合に、毎日投与する代わりに、1～8週間に1回の注射で所望の薬理効果が持続して得られる。

（2）生体内分解性高分子重合物を用いているので、埋め込みなどの外科手術が一切不要で、一般の懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。

（3）投与時の痛み、抵抗感が少ない。

## 請求の範囲

1. 疎水性抗精神病薬を生体内組織適合性高分子重合体からなる基剤に包含させる抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
2. 疎水性抗精神病薬がハロペリドール、ブロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルピリド、カルピプラミン、クロカプラミン、モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
3. 疎水性抗精神病薬がハロペリドール、ブロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルピリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールから選ばれる請求の範囲第1または2項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
4. 疎水性抗精神病薬がハロペリドールおよびブロムペリドールから選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
5. 生体内組織適合性高分子重合体が脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類の1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
6. 生体内組織適合性高分子重合体がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体の1種または2種以上から選ばれる脂肪酸エステル重合体またはその共重合体である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
7. 生体内組織適合性高分子重合体がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種または2種以上から選ば

れる請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

8. 疎水性抗精神病薬が平均粒子径5  $\mu\text{m}$ 以下の微結晶である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

9. 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアが水性懸濁剤である請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

10. 疎水性抗精神病薬を含む生体内組織適合性高分子重合物の溶液を油層とし、この油層を水層中に加え、次いで乳化操作を行い、O/W型乳化物を作り、その後、油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させることを特徴とする抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

11. 疎水性抗精神病薬がハロペリドール、ブロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルピリド、カルピプラミン、クロカプラミン、モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

12. 疎水性抗精神病薬がハロペリドール、ブロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルピリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザピン、オランザピンおよびセルチンドールから選ばれる請求の範囲第10または11項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

13. 疎水性抗精神病薬がハロペリドールおよびブロムペリドールから選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

14. 生体内組織適合性高分子重合物が脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類の1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

15. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエ

ン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体の1種または2種以上から選ばれる脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体である請求の範囲第10～14項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

16. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第10～15項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

17. 疎水性抗精神病薬が平均粒子径5  $\mu$ m以下の微結晶である請求の範囲第10～16項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

18. 生体内組織適合性高分子重合物の溶液の溶媒が、沸点120℃以下で、水と混和しない溶媒である請求の範囲第10～17項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

19. 水層に乳化剤としてアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチンおよびゼラチンから選ばれる1種または2種以上を添加してなる請求の範囲第10～18項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

20. 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアが水性懸濁剤である請求の範囲第10～19項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

図 面

第 1 図

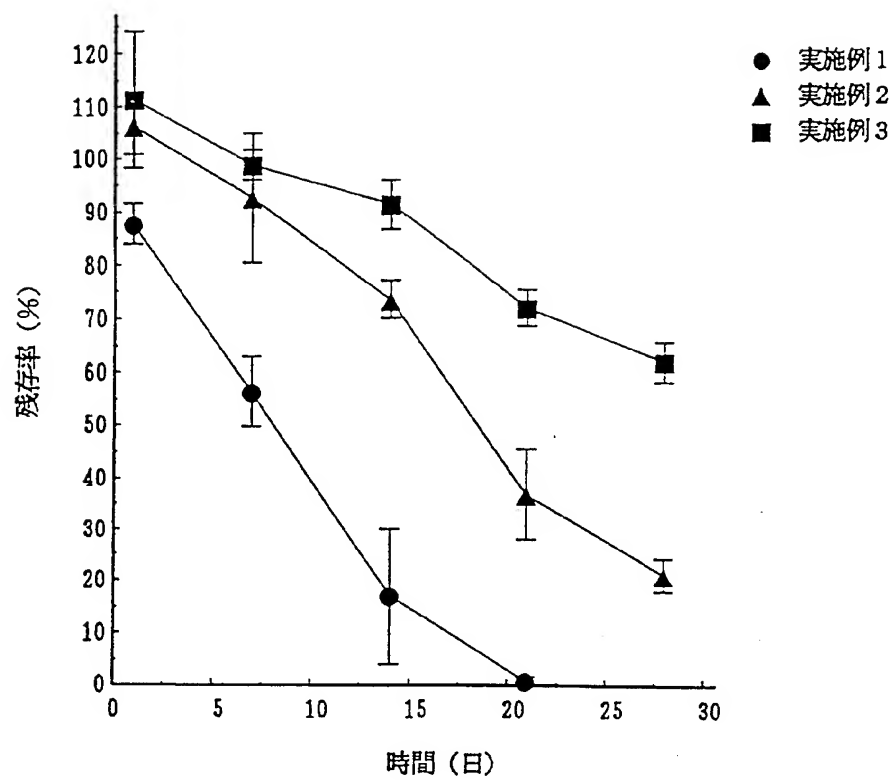


図 面

第 2 図

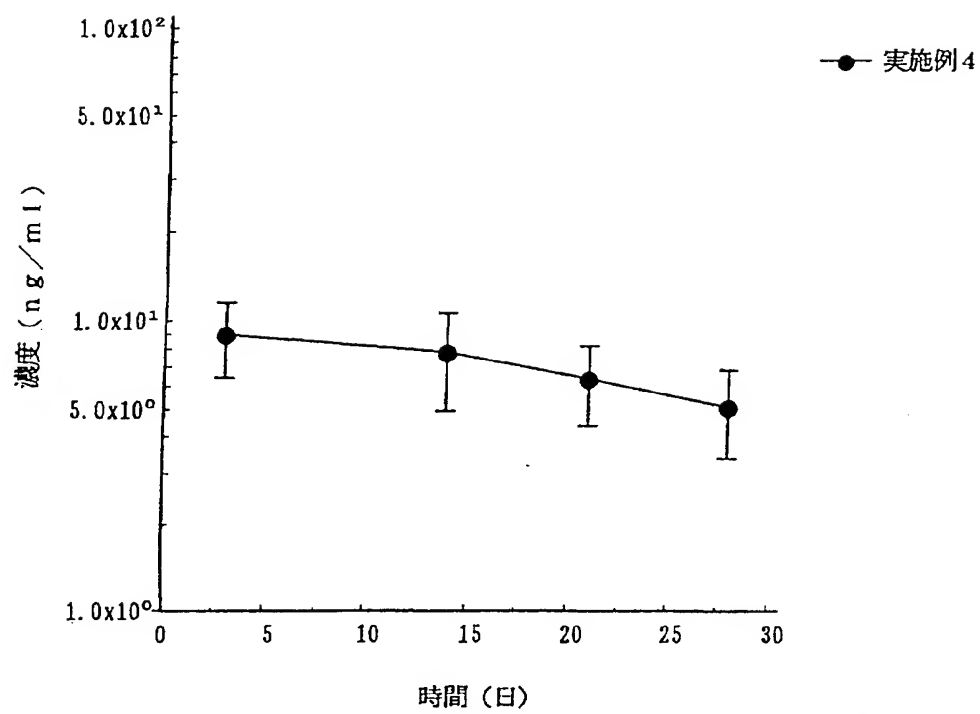
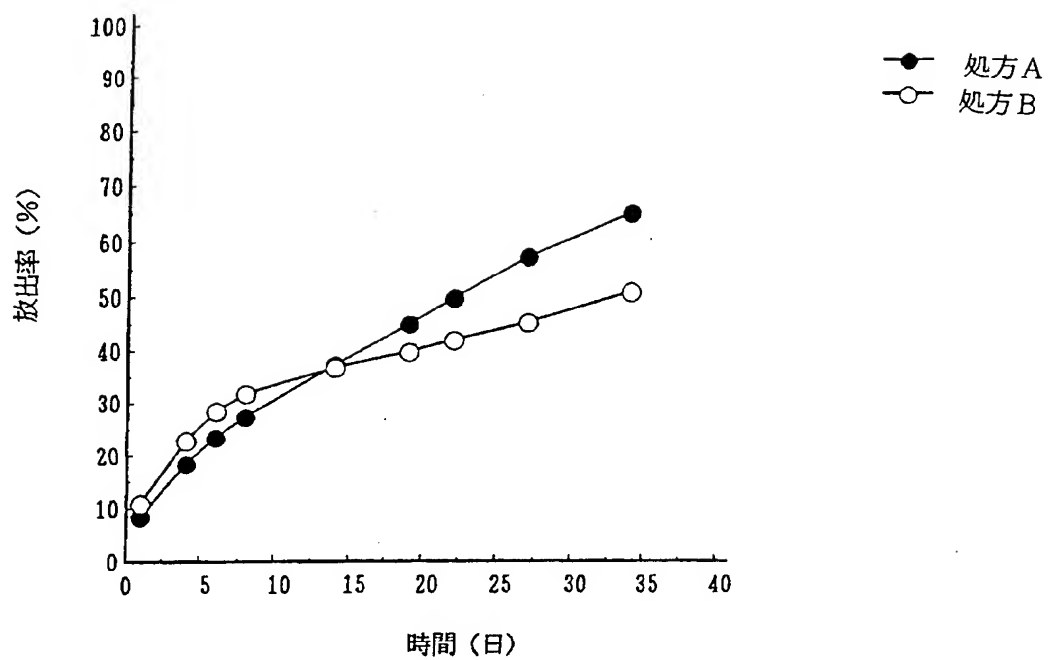


図 面

第 3 図





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01673

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/16, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/14-9/16, 9/20-26, 9/50-9/52, A61K47/34,  
A61K31/445, 31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 63-122620 (Sanraku Inc. and another), May 26, 1988 (26. 05. 88), Claim; lines 6 to 13, upper right column, lines 10 to 12, lower right column, page 2, lines 8 to 15, upper right column, page 4 & EP, A, 269921 & US, A, 4994281	1-20
A	JP, A, 56-8318 (Junssen Pharmaceutica N.V.), January 28, 1981 (28. 01. 81) & DE, A, 3024305 & GB, A, 2054371	1-9
A	JP, A, 59-130211 (Ralurre Clord), July 26, 1984 (26. 07. 84) & EP, A, 107557 & GB, A, 2129301	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 31, 1994 (31. 01. 94)

Date of mailing of the international search report

February 22, 1994 (22. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>5</sup> A 61K 9/16, A 61K 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>5</sup> A 61K 9/14-9/16, 9/20-26, 9/50-9/52,  
A 61K 47/34, A 61K 31/445, 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 63-122620 (三葉株式会社 他), 26. 5月. 1988 (26. 05. 88), 特許請求の範囲, 第2頁右上欄第6-13行, 同頁右下欄 第10-12行, 第4頁右上欄第8-15行 & EP, A, 269921 & US, A, 4994281	1-20
A	JP, A, 56-8318 (ジャンセン・ファーマシューチカ・ ナムローゼ・フェンノートジャップ), 28. 1月. 1981 (28. 01. 81)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 01. 94

国際調査報告の発送日

22.02.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

4 C

7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& DE, A, 3024305 & GB, A, 2054371  JP, A, 59-130211 (クロード・ラルーレ), 26. 7月. 1984 (26. 07. 84) & EP, A, 107557 & GB, A, 2129301	1-9